Über die

Schwankungen in der Virulenz

des

Bacterium coli commune.

Aus dem

Laboratorium der medizinischen Klinik zu Strassburg
unter Leitung von Privatdocent Dr. E. Levy.

INAUGURAL-DISSERTATION

der medizinischen Facultät

der

Kaiser-Wilhelms-Universität Strassburg

zur

Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

ROBERT DREYFUS,

cand. med.

aus **Gebweiler** (Ober-Elsass).

GEBWEILER.
Buchdruckerei von J. Dreyfus.
1894.

Über die

Schwankungen in der Virulenz

des

Bacterium coli commune.

Aus dem

Laboratorium der medizinischen Klinik zu Strassburg
unter Leitung von Privatdocent Dr. E. Levy.

INAUGURAL-DISSERTATION

der medizinischen Facultät

der

Kaiser-Wilhelms-Universität Strassburg

zur

Erlangung der Doctorwürde

vorgelegt von

ROBERT DREYFUS,

cand. med.

aus Gebweiler (Ober-Elsass).

GEBWEILER.
Buchdruckerei von J. Dreyfus.
1894.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Facultät der Universität Strassburg.

Referent: **Prof. Dr. Naunyn.**

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit und Verehrung

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547613_0185

Das *Bacterium coli commune,* welches von Escherich zuerst in dem Darme des Säuglings entdeckt wurde, ist ein constanter Bewohner des menschlichen Darmkanals. Es findet sich im ganzen Verlauf des Digestionstraktus, von der Mundhöhle bis zum After, wie uns die Untersuchungen von Escherich und Vignal auf das Klarste gezeigt haben.

Bis vor Kurzem noch wurde dieses Lebewesen als ganz harmloser Parasit des Darmkanals angesehen und als ein für den Menschen ganz unschuldiges Bacterium betrachtet. Vollkommen fern lag der Gedanke, dass dieses Microbion bei den verschiedenartigen Prozessen, die im Darmkanale vor sich gehen, eine pathogene Rolle spielen könne. Erst die genaueren Forschungen aus den letzten Jahren haben uns eines Besseren belehrt; sie haben uns darauf aufmerksam gemacht, dass dem Bacterium coli commune auch pathogene Bedeutung beim Menschen zuerkannt werden muss; sie haben uns gezeigt, dass dieses Wesen für gewöhnlich so harmloser Natur unter Umständen die Eigenschaften eines phlogogenen und pyogenen Microbions entfaltet, dass das Bacterium coli commune virulent werden kann.

Der erste, welcher die für den Menschen pathogene Wirkung dieses Microorganismus erkannte, war La-

ruelle. Ihm gelang es in zwei Fällen von incarcerierten gangrænösen Hernien mit consecutiver Peritonitis das Bacterium coli commune in Reinkultur aus dem peritonealen Exsudat und aus dem Blute zu züchten. Er hält dasselbe für die aetiologische Ursache der Peritonitis. Roux und Rodet, A. Fraenkel erhielten das Bacterium ebenfalls aus peritonitischem Exsudat, Tavel züchtete es aus einem nach einer Kropfexstirpation entstandenen Haematom. Gilbert und Girode stellten seine Anwesenheit auf das Strengste fest in zwei Fällen von Empyem der Gallenblase nach chronischer Gallensteinkrankheit. Charrin und Roger gelangten zu denselben Resultaten; sie fanden dieselbe Bacterienspecies bei einem ähnlichen Krankheitsbilde, sie waren auch im Stande mit einer Reinkultur des Bacillus auf experimentellem Wege eine suppurative *Angiocholitis* zu erhalten. Naunyn war gleichfalls in der Lage bei Erkrankungen der Gallenblase, der *Cholecystitis,* das Vorkommen des Bacterium coli nachzuweisen. Er fand es als pathogen für Mäuse und konnte durch dasselbe ebenfalls Angiocholitis und schwere tödtliche Allgemeininfektion bei Hunden erzeugen. Naunyn brachte es in aetiologische Beziehung zur Entstehung dieser Krankheit und hält es für das infektiöse Agens derselben. E. Levy fand das Bacterium coli in einem Leberabszesse infolge von alter *Cholelithiase.* E. Levy und F. Fischer bekamen es ferner in Reinkultur aus bronchopneumonischen Herden, die sich im Anschluss an eine Peritonitis nach eingeklemmter, gangraenöser Hernie entwickelt hatten. Dasselbe Microbion züchteten

dieselben Autoren sogar aus einer *Lymphangitis* der oberen Extremität bei einer Matratzenmacherin. Die Bacillen fanden sich reichlich in den mikroskopischen Praeparaten im Innern des afficierten Lymphstranges. Wyss constatirte sein Vorkommen in der vergrösserten Milz eines nach leichtem Darmkatarrh verstorbenen fünf Monate alten Kindes. Es gelang ihm auch die Bacillen in Schnitten aus den Organen des Kindes darzustellen. Dieser Befund spricht dafür, dass bei diesem Kinde durch das Microbion Allgemeininfektion hervorgerufen worden war. In letzter Zeit wurde das Bacterium noch bei *Pyelonephritis, Perinephritis, Cystitis,* überhaupt bei den verschiedensten suppurativen Prozessen, welche von den Harnwegen ausgehen, nachgewiesen. Früher war man der Ansicht, dass diese Eiterungen, diese Entzündungen des uropoetischen Apparates durch ein besonderes *Microbion,* das sog. *Bacterium pyogenes* der Guyonschen Schule in Scene gesetzt würden (Albanan und Hallé). Allein die Untersuchungen des letzten Jahres haben gezeigt, dass das Bacterium pyogenes weiter nichts ist als das Bacterium coli commune, dass dasselbe wahrscheinlich eine Modification des letzteren ist (Reblaub, M. B. Schmidt und Aschoff). Unser Mikroorganismus wurde ferner bei Diarrhoeen, Brechdurchfall, bei Cholera asiatica in etwa 50% der Fälle neben dem Kommabacillus, bei Dysenterie, bei Anginen, Pleuritis, Pneumonieen, Endocarditis, im meningealen Eiter getroffen und ihm die Eigenschaft zugesprochen, dass es diese Affektionen erzeugen oder wie bei Cholera asiatica verschlimmern könne.

Es würde mich zu weit führen, wollte ich die gesammte Litteratur erschöpfend behandeln, welche über das Bacterium coli commune in den letzten Jahren erschienen ist. Dieselbe ist seit den ersten Publikationen mächtig angeschwollen und noch beständig im Wachsen begriffen. Es sind hauptsächlich französische Autoren, welche sich in den letzten Jahren eingehend mit der pathogenen Wirkung des Bacterium coli beschäftigt haben, unter diesen Macaigne, der in einer kürzlich erschienenen Abhandlung das ganze casuistische Material zusammengestellt hat. Diese Untersuchungen haben uns im Wesentlichen Neues nicht gebracht, sie bieten noch nichts Abgeschlossenes und liefern nur Beiträge von bereits Bekanntem; sie alle erkennen die Richtigkeit der in den ersten Arbeiten enthaltenen Thatsachen an. Wenn uns auch Neues nicht geboten wird, jedenfalls spricht die Aufmerksamkeit, die diesem Mikroorganismus so allseitig zugewandt wird, in beredten Worten für die pathogene Bedeutung dieses Bacillus; es steht auch zu erwarten, dass die regen Untersuchungen noch manche interessanten Thatsachen zu Tage fördern und über manche dunklen Seiten in der Lehre von diesem Lebewesen Licht verbreiten werden.

Aus allen Beobachtungen geht auf das Klarste hervor, dass das Bacterium coli commune einer der wichtigsten und der verbreitetsten Infektionserreger ist. Es ist ja, wie wir gesehen, im Stande, alle möglichen Entzündungsformen hervorzurufen, es verursacht bald einfache Eiterungen, bald Entzündung der serösen Häute, schliesslich sogar Allgemein-

infektion. Sind wir bei diesem Verhalten nicht berechtigt das Bacterium coli mit den pyogenen Kokken auf eine Stufe zu stellen? Es liegt gewiss nichts näher, als, wie E. Levy es bereits gethan, einen Vergleich mit dem Verhalten, welches der *Staphylococcus* bietet, zu ziehen. Es ist ja bekannt, dass letzterer ein Mikroorganismus ist, der bald als harmloser Parasit der Hautoberfläche, der Mundhöhle und des übrigen Digestionstraktus, bald als Ursache eines Furunkels, bald als Erzeuger einer Endocarditis, einer Osteomyelitis u. s. w. uns entgegentritt, bald eine schwere Pyæmie im Gefolge hat, kurz einer der vielseitigsten Entzündungserreger ist, dessen Folgewirkung sich nach dem Orte der Invasion höchst wechselvoll gestaltet. In der That treffen wir ja auch bei unserem Bacterium auf ähnliche Verhältnisse. Einmal erscheint es im ganzen Intestinaltractus des gesunden Menschen, dann tritt es an allen Orten auf, wo der normale Zustand der Gewebe des Digestionstractus durch krankhafte Vorgänge verändert ist, z. B. bei incarcerierter Hernie, bei Peritonitis, bei Dysenterie, Brechdurchfall, bei Affektionen der Gallengänge und der Leber u. s. w. und spielt bei allen diesen mannigfaltigen Prozessen, die in den Abdominalorganen vor sich gehen, eine so bedeutende Rolle. Dieses ausserordentlich ähnliche Verhalten beider Mikroorganismen lässt von selbst die Frage in uns auftauchen, ob das, was E. Levy für den Staphylococcus und andere Infektionserreger auf das Strikteste bewiesen, auch für das Bacterium coli zutrifft, die Frage, ob letzteres auch so ausserordentlichen Schwankungen in seiner

Virulenz unterworfen ist, wie dies bei dem Staphylococcus je nach seiner Herkunft und seinem Standort der Fall ist.

Diese Frage zu entscheiden, beauftragte mich mein hochverehrter Lehrer, Herr Privatdocent Dr. E. Levy. Die Untersuchungen sind im Laboratorium der medizinischen Klinik unter seiner Leitung ausgeführt.

Um das Verhalten der Virulenz des Bacterium coli commune genau zu prüfen, musste ich mir möglichst verschiedenartige Fälle aussuchen. Es ist ja a priori einleuchtend, dass ich um meiner Aufgabe völlig gerecht zu werden, Exemplare von Bacterium coli verschiedenartigster Provenienz mir züchten musste. Folgende Fälle standen mir zur Verfügung und wurden bacteriologisch verarbeitet:

1. Normale Fæces — 3 Fälle.
2. Künstliche Diarrhöen: durch Ricinusöl herbeigeführt.
3. Diarrhöen bei Morbus maculosus Werlhofii.
4. Diarrhöen im Verlauf von croupöser Pneumonie.
5. Dysenteria chronica.

   Diesen Fall verdanke ich durch Vermittlung von Dr. E. Levy Herrn Privatdocent Dr. A. Cahn, der mir denselben freundlichst zur Disposition stellte.
6. Typhus: 4. Woche.
7. Acute Gastrœnteritis: Cholera nostras: 2 Fälle.

im Ganzen 10 Fälle.

Ich begann mit der Prüfung der Virulenz des Bacterium coli bei normalen Fæces. Es ist leicht

ersichtlich, wesshalb ich diese Untersuchung an die Spitze stellte. Wollte ich mir genauen Aufschluss über das Verhalten des Mikrobions bei den schwereren Fällen verschaffen, so musste ich von normalen Fæces ausgehen. Das Verhalten, wie es sich bei letzteren bot, bildet die Richtschnur meines weiteren Vorgehens und quasi den Massstab, nach welchem es mir ermöglicht wurde, die verschiedenen Grade der Virulenz bei den anderen Affektionen zu bemessen.

Bevor ich die Resultate schildere, welche ich erhalten, ist es nöthig, dass ich auf die Methodik, welche in Anwendung kam, etwas näher eingehe. Es erscheint ja zwar überflüssig, dieselbe zu beschreiben; die Genauigkeit aber verlangt es unbedingt; vor Allem aber geschieht es, um etwaigen Zweifeln an der exakten und sauberen Ausführung der bakteriologischen Arbeiten gleich von vornherein zu begegnen. Dieser Umstand veranlasst mich, mich über die angewandten Züchtungs- und Impfungsverfahren zu verbreiten.

Um das Bacterienchaos, das sich mir sei es in den normalen Fæces, sei es bei den oben angeführten anderen Fällen zeigte, zu entwirren, schlug ich folgenden Gang der Untersuchung ein, der bei allen Fällen in der gleichen Weise beibehalten wurde:

Ich brachte zuerst eine Anzahl Reagensröhrchen, die mit Gelatine gefüllt waren, im Wasserbade bei 30° zur Verflüssigung; war letztere völlig eingetreten, so brachte ich mit einer vorher sorgfältigst ausgeglühten und sterilisierten Platinnadel eine Spur von dem Material hinein; durch leichtes Auf- und Abneigen des Röhrchens suchte ich eine möglichst

gleichmässige und innige Vertheilung des Impfstoffs in der flüssigen Gelatine zu errreichen. Nachher folgten die üblichen Verdünnungen, die ich derart ausführte, dass ich aus dem ersten Röhrchen, mit der Oese des Platindrahtes drei Tropfen der verflüssigten Gelatine in ein zweites und aus diesem wieder die gleiche Quantität in ein drittes Röhrchen übertrug. War die nöthige Vertheilung auch in diesem Röhrchen herbeigeführt, dann ging ich an das Plattengiessen. Als Platten wurden gewöhnlich Petri'sche Schalen benutzt, die vorher im Trockenschrank bei 165° sterilisirt wurden. Der Inhalt der einzelnen Röhrchen wurde sorgfältigst unter möglichster Vermeidung von Luftzutritt auf die Schalen ausgegossen und mit Hülfe des Glasrandes in glatter Schicht ausgebreitet. Nach Vollendung dieser Operationen wurden die Platten bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die Entwicklung der Kolonien dauerte je nach den Witterungsverhältnissen gewöhnlich 2, 3 bis 4 Tage. Hatten die einzelnen Kolonien ein bestimmtes Wachsthum erreicht, dann wurde von den charakteristischen Kolonien abgeimpft und sowohl Agar- als Bouillon- und Gelatinekulturen in allen Fällen angelegt. Die Abimpfung geschah immer unter dem Mikroskop. Die Wachsthumsenergie der einzelnen Kolonieen des Bacterium coli commune war eine ziemlich gleichartige, in 10—12 Stunden war das Wachsthum auf den angelegten Agar- und Bouillonröhrchen bei 37° schon ein recht ausgiebiges. Neben dem Bacterium coli commune Escherich isolierte ich stets noch einen von Bienstock zuerst beschriebenen Bacillus, ferner erhielt ich meist den

Bac. subtilis und weiter den heubacillusähnlichen Bacillus. Ich konnte selbstverständlich diesen Bacterienarten eine eingehende Berücksichtigung nicht widmen, immer aber wurden auch von diesen Bacillen mikroskopische Präparate angefertigt.

Das Bacterium coli commune präsentirte sich mir in allen Fällen als ein kurzes, dickes Stäbchen. Die Grösse und die Gestalt des Bacillus sind erheblichen Differenzen unterworfen. Sehr oft sind die Grössenverhältnisse unter dem Mikroskop so verwischt, dass bei oberflächlicher Betrachtung das Mikrobion einem Coccus zum Verwechseln ähnlich sieht; erst die genaue bacteriologische Untersuchung, insbesondere aber die kulturellen Eigenschaften und Verhältnisse geben uns Aufschluss, sie zeigen, dass wir das Bacterium coli vor uns haben. Dasselbe findet sich meist in Diploanordnung; seltener sind einzelne Stäbchen, in manchen Fällen sind die Mikrobien auch in Ketten aneinander gereiht. Das Bacterium coli ist in den meisten Fällen lebhaft beweglich, in manchen Kulturen fehlt jedoch die Beweglichkeit ganz und gar. Auf den Gelatineplatten bildet das Bacterium coli auf der Oberfläche grosse, buchtige, glänzende Kolonieen, deren Ränder unregelmässig ausgezackt sind. Bei schwacher Vergrösserung sieht man, dass die Kolonieen in der Mitte schwach gelblich gefärbt sind und nach den ausgebuchteten Rändern hin abblassen. Hier bilden sie ein Liniennetz, das eine blattähnliche, zierliche Zeichnung darstellt. Die tiefer gelegenen, viel kleineren Kolonieen sind wetzsteinförmig; ihre Farbe ist braun, sie zeigen deutliche concentrische Schichtung.

In Gelatinestichkulturen wächst der Bacillus längs des Impfstrichs, auch hier ist das Oberflächenwachsthum stark ausgeprägt; auf Agar-Agar bildet er einen dicken Rasen, auf Kartoffeln einen saftigen, braunen Ueberzug. In Bouillon findet ebenfalls ein üppiges Wachsthum statt; an der Oberfläche zeigt sich bei den beweglichen Formen ein Häutchen, in einigen Tagen Bodenbesatz; die Kulturen sind übelriechend. Gelatine wird nicht verflüssigt. Das Wachsthum ist ein mässig rasches, am schnellsten bei 37°. Eigentliche Sporenbildung konnte nicht beobachtet werden. In gewöhnlicher Pepton-Bouillon erzeugt der Bacillus Gas; diese Gasbildung ist noch ausgesprochener in Traubenzucker enthaltenden Nährböden und bei Entwicklung in Anaërobiose. Die Milch bringt das Bacterium coli zur Gerinnung. Mit Methylenblau und Fuchsin färben sich die Bacillen sehr gut, nach dem Gram'schen Verfahren sind sie nicht färbbar.

Sobald ich sicher war, Reinkulturen gewonnen zu haben, welche durch eine grössere Reihe von Umzüchtungen fortgeführt waren, begann ich mit der Uebertragung dieser Kulturen auf Thiere. Erfolgreiche Resultate durfte ich nur dann erhoffen, wenn ich die Versuche an Thieren vornahm, die den Mikroorganismen gegenüber empfänglich sind.

Ich verwandte Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen. Zur Ausführung kamen die Methoden der subcutanen, intraperitonealen und intravenösen Applikation; die erstere hauptsächlich bei den Mäusen, bei welchen ich so verfuhr, dass ich mit der vorher peinlichst sterilisierten Pravaz'schen Spritze unter die

Haut einstach und den Inhalt in das Unterhautbindegewebe entleerte, so dass letzteres die Ablagerungsstätte für die Mikroorganismen wurde. Bei den grösseren Thieren, den Meerschweinchen und den Kaninchen, nahm ich bei letzteren intravenöse, bei ersteren intraperitoneale Injektionen vor. Die intravenöse Applikation bietet den Vortheil, dass die Mikroorganismen direkt ins Blut gelangen und sich mit der grössten Schnelligkeit durch den ganzen Organismus verbreiten. Ich ging dabei so zu Werke, dass ich bei den Kaninchen die am äusseren Rande des Ohres verlaufende Vena marginalis benutzte. Ich stach direkt durch die Haut die Canüle der Pravaz'schen Spritze in die unterhalb der Einstichsstelle comprimierte und dadurch möglichst zum Anschwellen gebrachte Vene central ein und injicierte das Impfmaterial, das aus Bouillon- oder Agarkultur stammte. Auf Meerschweinchen übertrug ich die Mikroorganismen immer intraperitoneal, indem ich ebenfalls mit der Pravaz'schen Spritze den Impfstoff injicierte. Alle diese Injektionen wurden äusserst sorgfältig unter Anwendung aller nöthigen Cautelen vorgenommen. Die Methode der subcutanen Uebertragung spielte bei meinen Versuchen eine unwesentliche Rolle; in Betracht gezogen wurden hauptsächlich die intraperitonealen und intravenösen Inoculationen. Dieselben führten mich zu folgenden interessanten Ergebnissen:

Zum Ausgangspunkt meiner Versuche wählte ich, wie schon oben erwähnt, Fæces, die aus dem Darme eines gesunden Menschen stammten. Ich züchtete aus denselben das Bacterium coli commune nach den

vorhin ausführlich beschriebenen Methoden. Nachdem ich mich auf das Genaueste davon überzeugt hatte — sei es durch die kulturelle Beobachtung des Mikrobions sei es durch Anfertigung von mikroskopischen Præparaten, — dass ich wirklich Reinkulturen vor mir hatte, nahm ich unter Befolgung der strengsten Asepsis Impfungen in die Bauchhöhle an zwei Meerschweinchen von annähernd gleichem Gewicht vor.

Das eine Meerschweinchen, welches 480 *g* wog, erhielt 1 *cbcm* einer Pravaz'schen Spritze aus einer 24 Stunden alten Bouillonkultur, das andere, 450*g* schwer, erhielt ½ *cbcm* von derselben Kultur. Beide Thiere ertrugen anfangs die Injektion gleichmässig gut; erst in 2—3 Tagen änderte sich die Sache. Während das Meerschweinchen, dem ich ½ *cbcm* eingespritzt hatte, andauernd munter blieb, wie sonst frass und im Stalle umherlief, als wenn gar kein Eingriff gemacht worden wäre, zeigten sich bei dem anderen bedrohliche Symptome. Das anfangs so muntere Thier wurde plötzlich auffallend still, nahm keine Nahrung mehr auf und blieb ruhig in der Ecke sitzen. Am dritten Tage nach der intraperitonealen Applikation der Mikroorganismen wurde es früh Morgens todt im Stalle aufgefunden. Es wurde sogleich die Sektion des Thieres gemacht. Bei derselben zeigte sich starke Gasansammlung, Hyperæmie und starke Dehnung der Därme, in letzteren fanden sich reichliche braune, flüssige Massen; in der Bauchhöhle ein hæmorrhagisches Exsudat, die Därme durch fibrinöse Beläge mit einander verklebt. Aus dem Herzblut, aus dem Darm- und Peritonealinhalt wurden Agar- und Bouillonkulturen angelegt, die

in 10—12 Stunden wuchsen und massenhaft Bacillen in Diploanordnung, das Bacterium coli commune in Reinkultur, ergaben. In mikroskopischen Präparaten vom Herzblute liessen sich Bacillen nicht mit Sicherheit nachweisen. Das zweite Meerschweinchen blieb auch weiterhin gesund; ebenso reaktionslos verlief die Impfung eines Meerschweinchens mit 1 Oese einer eintägigen Agarkultur in 1 *cbcm* sterilisierter Bouillon; der Erfolg war ein durchaus negativer; es zeigte sich absolut keine Aenderung in dem Gesundheitszustande des Thieres. Sehr wirksam dagegen war die Injektion von grösseren Dosen, zwei Meerschweinchen, die 10 Oesen einer 24stündigen Agarkultur erhielten, gingen innerhalb 14 Stunden zu Grunde. Allerdings ist hier hervorzuheben, dass die Dosis für diese kleinen Thiere — ein jedes wog nur 300 *g* — sehr gross war, aber dieser Versuch beweist doch deutlich, dass das Bacterium coli von dem festen Agarnährmedium stammend eine grössere Virulenz besitzt als das Bacterium coli, welches in Bouillon gezüchtet wurde. Die Kulturen, welche aus gewöhnlicher Bouillon gewonnen sind, haben, wie aus den oben angeführten Versuchen zu ersehen ist, erst in grösseren Mengen in den Organismus der betreffenden Thiere eingeführt virulente Eigenschaften, während geringere Quantitäten keine positive Einwirkung erzielen lassen. Der Sektionsbefund bei den zwei Meerschweinchen, die mit 10 Oesen einer 24stündigen Agarkultur getödtet worden waren, war ein ähnlicher wie bei dem ersten Thiere, das 1 *cbcm* bekommen hatte, nur schien das Gift doch heftiger gewirkt zu haben: Die Därme

mächtig aufgetrieben, schwappend, stark injiciert, hyperæmisch, in denselben reichliche gelbe, flüssige Massen, in der Bauchhöhle eine beträchtliche Menge einer röthlich gefärbten Flüssigkeit. Von letzterer wurden wieder Kulturen angelegt, ebenso aus dem Darminhalte und dem Herzblute. Im Blute fanden sich Bacillen in Diploanordnung. Auf den Kulturen wuchs in wenigen Stunden das Bacterium coli.

Weisse Mäuse erlagen subcutanen Injektionen in 24—48 Stunden unter heftigen Diarrhöen. Wie die Meerschweinchen bei intraperitonealer Impfung, so starben auch Kaninchen, denen die Mikrobien auf intravenösem Wege zugeführt wurden, erst bei Anwendung grösserer Dosen, bei Einspritzung von 1 *cbcm.* In autopsia das gleiche Bild; wir sehen also auch auf diesem Wege der Applikation ein durchaus identisches Verhalten der Virulenz unseres Mikrobions.

Nicht wesentlich abweichend sind die Resultate, welche ich bei Züchtung des Bacterium coli aus künstlichen Diarrhöen erhielt. Letztere wurden so hervorgerufen, dass ich selber sechs Ricinusgelatinekapseln einnahm. In etwa drei Stunden traten profuse Diarrhöen ein. Dieselben wurden sofort bacteriologisch verarbeitet. Mit einer Reinkultur von Bacterium coli wurden drei Meerschweinchen von 600 *g* intraperitoneal geimpft, das erste mit $^3/_4$ *cbcm,* das zweite mit 1 *cbcm,* das dritte mit $^1/_2$ *cbcm,* einer eintägigen Bouillonkultur. Auf das Befinden der beiden Meerschweinchen mit $^1/_2$ und $^3/_4$ *cbcm* hatte die Injektion absolut keinen Einfluss, die Thiere blieben frisch; dagegen erwies sich die

beträchtlichere Dosis von 1 *cbcm* als sehr eingreifend. Das Thier wurde bereits am folgenden Tage todt aufgefunden. Starke Diarrhöen, Hæmorrhagieen in den Därmen, Peritonitis, Milzvergrösserung traten bei der Sektion besonders hervor. Das gleiche Verhalten wurde bei Applikation von 10 Oesen einer eintägigen Agarkultur in 1 *cbcm* sterilisierter Bouillon beobachtet. Dieses Thier starb noch im Laufe des Tages, an welchem die Impfung vorgenommen worden war. Die in dem Blute bei beiden Thieren vorhandenen Bacillen konnten als Bacterium coli commune angesprochen werden.

Aus diesen Experimenten geht hervor, dass zwischen dem Bacterium coli der normalen Fæces und dem der künstlichen Diarrhöen, die durch Ricinusöl erzeugt worden waren, in der Virulenz kein Unterschied besteht. (Ich kann diese Behauptung mit voller Sicherheit aufstellen, da die Bakterien in dieser Versuchsreihe von mir selbst stammten.)

Ein ganz anderes Ergebniss zeigte sich bei Affektionen, bei welchen es sich, wenn ich des Ausdrucks mich bedienen darf, um eine gröbere Læsion des Darmes handelte. Hier steigt die Virulenz fast proportional der Stärke der Darmaffektion an. Dies gewahrte ich zuerst bei der Untersuchung eines diarrhoïschen Stuhles, der von einem Pneumoniker stammte. Die Diarrhöen waren im Beginn der Pneumonie aufgetreten und folgten sehr rasch auf einander, etwa 10 Stuhlentleerungen im Tage. Aus einem der Stühle legte ich sofort Gelatineplatten an; nachdem dieselben hinreichend gewachsen waren,

fertigte ich Agar- und Bouillonkulturen. Ich spritzte einem Meerschweinchen $^1/_2$ *cbcm* einer 24stündigen Bouillonkultur intraperitoneal, einem Kaninchen intravenös ebenfalls $^1/_2$ *cbcm* ein. Das Meerschweinchen ging noch an demselben Tage, das Kaninchen am nächsten Tage zu Grunde. Geringere Quantitäten liessen Meerschweinchen unbehelligt, nur für Mäuse waren sie pathogen. Bei den Meerschweinchen, welchen ich geringere Dosen applicierte, trat nur eine Aenderung des Allgemeinbefindens ein; die Thiere wurden schwer krank, nahmen keine Nahrung zu sich, erholten sich aber bald von dem Infekt, wurden wieder gesund und blieben weiter unbeeinflusst von der Impfung. Bei der Sektion des Kaninchens und des Meerschweinchens fiel mir bei beiden Thieren die ausserordentlich starke Milzvergrösserung auf; die sonstigen Befunde stimmten ganz genau mit den früher geschilderten überein.

Noch erheblich stärker war die Virulenz des Bacterium coli bei einem Fall von *Morbus maculosus Werlhofii*. Der Patient war ein jugendliches Individuum. Die Krankheit war ohne besondere Veranlassung aufgetreten; schlechte hygienische Verhältnisse, falsche Ernährungsweise konnten nicht als ætiologische Momente eruiert werden. Die Affektion begann ohne Fieber mit Schmerzen in den Gelenken und Muskeln. Ueber den ganzen Körper verbreitet zeigten sich Petechien und grössere Blutextravasate. Gleich von Anfang an traten profuse Diarrhöen ein, die blutig gefärbt waren. Die Krankheit nahm einen günstigen Verlauf, in einigen Wochen

konnte Patient als geheilt entlassen werden. Ich bekam schon in den ersten Tagen einen Durchfall zur bacteriologischen Untersuchung. Das Wachsthum der hier angelegten Gelatineplatten dauerte etwas länger als dasjenige bei den vorhergehenden Fällen; es war aber im Ganzen üppiger. Ich benutzte zwei Kaninchen, beide wogen ungefähr je 1800 *g*. Dem ersten injicierte ich intravenös 1 *cbcm*, dem anderen $^1/_2$ *cbcm* einer 24stündigen Bouillonkultur; letzteres starb drei Tage nach der Impfung, das erstere blieb am Leben. Dass der schwere Eingriff bei dem Kaninchen mit 1 *cbcm* ohne Folgen verlief, dürfte wohl dem Umstande zuzuschreiben sein, dass die Injektion nicht korrekt genug ausgeführt werden konnte, da während der Einführung der Kanüle das Thier sehr unruhig wurde, infolge dessen die Spitze derselben abbrach und auf diese Weise wohl der grösste Theil der zu injicierenden Flüssigkeit verloren ging. Bei Einführung von kleinen Dosen, 0,25 *cbcm*, in die Bauchhöhle wurden Meerschweinchen innerhalb 10 Stunden getödtet. Die Sektion ergab sowohl bei den Kaninchen als auch bei den Meerschweinchen starke Flüssigkeitsansammlung im Darmtractus, lebhaft rosarothe Färbung der Schleimhaut, Schwellung der Peyerschen Plaques, in der Bauchhöhle ein hæmorrhagisches Exsudat, auf der Leber und Milz dicke peritonitische Auflagerungen. In den Kulturen, die aus dem Darminhalt, aus den peritonitischen Belägen auf der Leber und der Milz, aus dem Blute hergestellt waren, liess sich das Bacterium coli commune unschwer nachweisen, die Bacillen kamen auch in

den Deckgläschenpräparaten ohne Weiteres zur Anschauung.

Dieselben anatomischen Veränderungen und analoge Resultate in Bezug auf die Virulenz unseres Mikroorganismus traten mir entgegen bei Versuchen, die ich mit einer Reinkultur von Bacterium coli anstellte, welches aus dem Darme einer an *Typhus* erkrankten und an Perforationsperitonitis am Ende der vierten Woche gestorbenen Person stammte. Bei der Sektion dieses Falles waren im Dünndarm Geschwüre nicht gefunden worden, während im Dickdarm solche reichlich vorhanden waren; Vernarbung der Geschwüre war noch nicht eingetreten. Subcutane Injektionen von Bouillonkulturen bei Mäusen führten in einigen Stunden den Tod herbei; äusserst pathogen waren ganz geringe Dosen für Meerschweinchen; Quantitäten von sechs Oesen einer eintägigen Agarkultur in 1 *ccm* sterilisierter Bouillon tödteten die Thiere in fünf bis sechs Stunden, wenn sie denselben in die Peritonealhöhle eingespritzt wurden. Aus den nach der Sektion der Thiere gefertigten Kulturen aus dem Darminhalt, dem Blut, den peritonitischen Auflagerungen wuchs nur das Bacterium coli. Es war vergeblich versucht worden aus dem Darminhalt neben dem Bacterium coli Typhusbacillen zu züchten, auf den Platten kam nur unser Mikrobion in der für diese Bakterienart charakteristischen Weise zur Entwicklung. Bereits am dritten Tage zeigten sich auf denselben die grossen buchtigen Kolonieen, deren ich bereits Erwähnung gethan.

Es hiesse geradezu den Thatsachen Zwang an-

thun, wollte man angesichts dieser Erfolge der Impfungen noch den geringsten Zweifel an der Virulenz des Bacterium coli, an den ausserordentlichen Schwankungen, welchen dieselbe unterworfen ist, gelten lassen. Die angeführten Experimente weisen meiner Ansicht nach mit voller Klarheit auf das allmähliche Ansteigen der Virulenz hin, auf die Proportionalität, welche besteht zwischen der Schwere der Darmaffektion und dem Verhalten der Virulenz. Wir sehen, wie letztere einen immer höheren Grad erreicht, wie die Schwere der Darmlæsion die Virulenz des Mikroorganismus in so hohem Masse beeinflusst.

Wenn auch die beschriebenen Versuche an und für sich schon ziemlich beweiskräftig sind, so wurde mir die genaue Bestätigung der aufgestellten Behauptung doch erst gegeben durch die Resultate der Untersuchung von zwei Fällen von *Cholera nostras* und eines Falles von *Dysenteria chronica*. Diese Fälle sind nicht nur bacteriologisch, sondern auch klinisch von weitgehendster Bedeutung; ich werde mich deshalb hier nicht auf die Schilderung der Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchung beschränken, sondern werde auch des klinischen Interesses halber die Aufmerksamkeit auf die Krankengeschichten lenken und dieselben zum Theil nur soweit als nöthig zum Theil in extenso folgen lassen.

Der erste Fall, die *Cholera nostras,* betrifft ein Dienstmädchen von 26 Jahren aus Strassburg. Die Patientin stammt von gesunden Eltern. Ihre Geschwister leben und sind ebenfalls gesund. Patientin will nie besondere Krankheiten in ihrer ersten

Jugend durchgemacht haben. Vom 15.—19. Jahre litt sie an Bleichsucht, sie gibt ausserdem an, dass sie vor drei Jahren an Influenza heftig erkrankt gewesen sei. Die Periode bekam sie im 15. Jahre, dieselbe war immer regelmässig.

Am 5. VI. 93 Abends hat Patientin Salat und geröstete Kartoffeln gegessen und dazu kaltes, abgestandenes Bier getrunken. Um 10½ Uhr Abends stellte sich nun heftiger Durchfall ein, der die ganze Nacht hindurch andauerte und auch den ganzen Morgen vom 6. VI. über bestand. Die Durchfälle traten ungefähr jede Viertelstunde ein und waren von Erbrechen und Wadenkrämpfen begleitet; dabei hatte Patientin auch heftige Rücken- und Kreuzschmerzen. Sie war so schwach, dass sie in Ohnmacht fiel, als sie aufstehen wollte, um Wasser zu trinken.

Am 6. VI. 93 Nachmittags liess sie sich in die hiesige medizinische Klinik aufnehmen.

Status præsens vom 6. VI. 93.

Patientin ist von mittlerer Grösse. Knochenbau mittelstark, Muskulatur und Fettpolster mässig gut entwickelt, Schleimhäute blass, gipfelnde Körpertheile kühl.

Zunge nicht belegt.

Starke Kreuzschmerzen, vorübergehend werden die Waden von Krämpfen befallen; dieselben sind hart wie Stein.

Thorax etwas flach gebaut. Perkussion und Auskultation der Brustorgane ergeben keine Anomalieen.

Die Leberdämpfung überragt nach unten den Rippenbogen nicht.

Milz nicht palbabel.

Die Därme ergeben nirgends deutlichen tympanitischen Schall.

Am Abdomen nichts Besonderes; keine Roseola.

Puls: klein, wenig voll, Frequenz 100.

Athmung: ruhig.

Stuhlgang: rahmsuppenartig.

Erbrechen: rein gallig.

7. VI. 93: Nur noch seltenes Erbrechen; ein flüssiger Stuhlgang; noch etwas Schmerzen im Leibe.

8. VI. 93. Patientin erholt sich; zwei breiige Stuhlgänge.

10. VI. 93. Normaler Stuhlgang; Appetit wieder besser, keine Beschwerden mehr seitens des Digestionstractus.

12. VI. 93. Geheilt entlassen.

Therapie: Calomel (0,2) mehrere Male.

Einer der Durchfälle wurde noch am Tage der Aufnahme der Patientin bakteriologisch verarbeitet.

Auf Gelatineplatten entwickelte sich der Bacillus in drei Tagen. Mit dem rahmsuppenartigen Darminhalt wurde auch am 6. VI. eine weisse Maus subcutan geimpft; sie starb zwei Stunden nach der Impfung unter starken Diarrhöen; in ihrem Blute fand sich das Bacterium coli reichlich. Eintägige Bouillonkulturen, die aus den Gelatineplatten gewonnen waren, wurden zu den Thierversuchen verwandt. Zunächst erhielten weisse Mäuse $^1/_2$ Spritze subcutan, in 10 Stunden trat der Tod bei denselben ein. In autopsia liess sich bei denselben eine heftige Gastroenteritis nachweisen. Versuche, welche ich anstellte, um Meerschweinchen mit minimalen Dosen zu tödten, blieben durchaus erfolglos; es gelang mir

nicht z. B. bei intraperitonealer Applikation von 1 Oese einer Agarkultur in 1 *ccm* Bouillon irgend welche Wirkung zu erzielen; sehr rasch aber erfolgte der Tod, als ich einem Meerschweinchen von 600 *g* 6 Oesen einer 24stündigen Agarkultur in 1 *ccm* Bouillon injicierte, auch bei Injektion von 4 Oesen war bereits in 15 Stunden das Thier todt. Schon zwei Stunden nach dem Eindringen des Giftes in den Organismus war eine Aenderung in dem Befinden der Thiere zu konstatieren, sie wurden zuerst unruhig, empfanden kein Bedürfniss nach Nahrungsaufnahme mehr, allmählich wurden sie stiller, bis zuletzt der Tod eintrat. Bei dem einen Meerschweinchen, welches 6 Oesen bekommen hatte, zeigte sich die tödtliche Wirkung in 9 Stunden, bei dem anderen mit 4 Oesen in 15 Stunden, wie wir gesehen; das Gift war also bei beiden wirksam, nur erforderte die Anwendung ganz kleiner Dosen eine viel längere Reaktionszeit. Die Resultate der Sektionen zu schildern, halte ich für überflüssig, da ich sonst das bereits Angeführte wiederholen müsste.

Nicht minder wichtig ist ein Fall von *Dysenteria chronica*, den ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Dr. A. Cahn verdanke. Die Krankengeschichte ist kurz folgende:

C. A. 26 Jahre alt, Kaufmann, gebürtig aus Sankt Avold, war gesund bis August 1892. Eingezogen am 4. August zum Manöver. Anfangs September bemerkte Patient (im Manöver in der Gegend von Mandern bei Sierck) im Stuhlgang Streifen von Blut. Er musste oft 5—6 Male während des Tages zu Stuhl gehen. Nachts hatte er Ruhe, keine Schmerzen.

Mehr und mehr Blut im Stuhl, öfters ganz reines Blut. Diese Blutabgänge dauerten nach der Entlassung des Patienten und nach seiner Befreiung vom Dienste immer fort. Später scheinen eitrige Zumischungen gekommen zu sein, doch fielen diese bestimmt als Eiter erst dann auf, als am 21. XII. 92 nach achttägigem Auflegen von Eis und bei Applikation von Eiswasserklystieren sich eine grössere Menge von Eiter auf ein Mal entleerte — es sollen etwa zwei Gläser voll gewesen sein —; seit dem bald blutgemengte Stühle, bald kleine blutige und eitrige Entleerungen, die fast stuhlfrei sind, nach jedem Essen und bei längerer Arbeit. Nie heftige Schmerzen, kein Fieber, auch keine Koliken oder Tenesmus.

28. XII. 92. Patient ist ein kräftiger, blühender Mann. Puls etwas klein. Kleine Entleerung von circa vier Esslöffeln Blutgerinnsel; flüssiges Blut; Eiter deutlich als solcher sichtbar; wenig Kothbeimischung. Leib normal aussehend, nicht gespannt, nirgends ein Tumor zu fühlen, per rectum nichts zu finden.

28. XII. 92. Es wird mit Darmwaschungen begonnen, dabei zeigt sich, dass links am Uebergange der Flexur in das Colon descendens eine Einschnürung sich bildet, die sich hart, so zu sagen wie ein narbiger Strang, anfühlt. Wasser dringt leicht bis ins Cœcum, im Urin kein Eiweiss, kein Zucker.

Stühle dünnbreiig, mit Schleim-, Blut- und Eiterbeimischungen.

15. I. 93. Sehr häufig kommen mit geringen Schmerzen, besonders Morgens nüchtern Stühle zum

Vorschein, die ausschliesslich aus blutigem Eiter bestehen, ohne Kotbeimengung, öfters auch fast reines Blut, zum Theil flüssig, zum Theil in kleinen Gerinnseln.

2. II. 93. Bei diætetischer Behandlung, bei täglicher Ausspülung mit Tanninwasser, hie und da zuletzt auch Arg. nitr. Wasser (1 : 1000) nimmt der Eiter allmählich, das Blut rascher ab. Bei der Entlassung manchmal Tage lang keine Spuren vorhanden.

Nach sechs Wochen wird von einem anderen Patienten mitgetheilt, dass C. A. sich wohl befindet.

April 93: Fortdauerndes Wohlbefinden. Geformter Stuhl, kein Eiter und Blut mehr zu sehen.

Von Herrn Privatdocent Dr. E. Levy wurden, während Patient sich in Strassburg in Behandlung befand, die Stühle mikroskopisch untersucht; es gelang ihm aber nicht die bekannten Dysenterieamœben (Councilman, Kartulis) zu finden trotz der sorgfältigsten Untersuchung. Gleichzeitig aber wurde auch die bakteriologische Verarbeitung des Darminhaltes vorgenommen, indem in der üblichen Weise Platten gegossen wurden. Nachdem die Kolonieen gewachsen waren und die Besichtigung unter dem Mikroskop ergeben hatte, dass dieselben keine andere Bakterienart noch nebenbei enthielten, wurde von denselben auf Agar-, Bouillon- und Gelatineröhrchen abgeimpft. Eine fünftägige Bouillonkultur wurde dann zur Uebertragung der Mikroorganismen auf Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen verwandt. Die beiden Kaninchen starben bei intraperitonealer Injektion von 1 *cbcm* und $^1/_2$ *cbcm* einer Pravaz'schen Spritze

in etwa drei Tagen; von den zwei Meerschweinchen, welche 500 *g* wogen, erhielten das eine 1 *ccm*, das andere 3½ Theilstriche einer Pravaz'schen Spritze; beide Thiere gingen innerhalb 24 Stunden zu Grunde. Thiere, welche weniger als drei Theilstriche bekamen, überstanden die Impfung sehr gut; wenn es auch Anfangs schien, als ob sich auch diese geringen Dosen bemerkbar machen wollten, so blieb doch die Reaktion aus. Die Thiere blieben dauernd am Leben. Bei den Thieren, welche durch die Injektionen getödtet worden waren, fielen mir bei der Sektion die mächtige Füllung der Därme mit blassgelben, dünnflüssigen Massen, ein reichliches Exsudat in der Bauchhöhle, die starke Verklebung der einzelnen Darmschlingen, die peritonitischen Beläge auf der Leber und der Milz und ausserdem die enorme Milzvergrösserung auf. Auf den aus dem Darminhalt, dem Herzblute und dem Exsudat angelegten Agar- und Bouillonkulturen entwickelte sich ein üppiger Pilzrasen; die mikroskopische Untersuchung und das kulturelle Verhalten stellten das Bacterium coli in Reinkultur fest. Die zur subcutanen Impfung benutzten weissen Mäuse starben in 24 Stunden.

Wohl am stichhaltigsten und am lehrreichsten dürfte der letzte Fall sein, ein Brechdurchfall, eine tödtlich verlaufende *Cholera nostras*. Derselbe beansprucht nicht nur ein hohes bakteriologisches Interesse, sondern ist auch in klinischer Beziehung von der grössten Wichtigkeit. Bakteriologisch ist er deshalb so bedeutungsvoll, weil es gelang, das Bacterium coli commune direkt in Reinkultur aus dem Magen- und Darminhalt zu gewinnen und weil das-

selbe einen so starken Virulenzgrad besass, wie ich ihn bei keinem anderen Fall sonst erhalten habe; in klinischer Beziehung ist er deshalb so interessant, weil er dem Symptomenbild der echten, asiatischen Cholera ziemlich deutlich entsprach, einen tödtlichen Verlauf in der kürzesten Zeit nahm und weil sich bei der Autopsie absolut nichts zeigte, was uns an Pyæmie, Sepsis, Intoxikation u. s. w. hätte denken lassen können. Die Annahme, dass es sich um eine Allgemeininfektion mit Bacterium coli gehandelt habe, dürfte wohl gerechtfertigt sein. Der Besprechung der Resultate der bakteriologischen Untersuchung schicke ich in extenso die Krankengeschichte voraus:

21. XII. 92. St. L., Heizer, 39 Jahre alt, aus Kronenburg, erkrankte am 20. XII. 92. Die Eltern des Patienten sind todt. Die Mutter starb am Typhus, der Vater an einer Krankheit, deren auffälligstes Sympton ein Blasenleiden war. Patient hat gesunde Geschwister. Vor acht Jahren litt er sechs Wochen an einer Krankheit, die plötzlich einsetzte; Patient hatte dabei Schmerzen auf der Brust, jedoch keinen besonders starken Husten, etwas Auswurf, aber kein Blut in demselben.

Bei einer Fahrt als Lokomotivführer bekam er einen „Nervenanfall", den er der Anstrengung der Fahrt zuschreibt. Derselbe dauerte zwei Tage.

Am Abend des 20. XII. 92 gegen 5½ Uhr bekam er ein leises Kribbeln im Magen, dann etwas später wässerigen Stuhlgang. Zum Nachtessen trank er Kamillenthee. Er wurde so schwach, dass er von der Arbeit geholt werden musste. Gegen 10½ Uhr wurde er zu Bett gebracht. Sofort ging ihm der

Stuhl unter dem Leibe ins Bett. Es stellte sich jetzt auch Erbrechen ein. Gegen 12½ Uhr Morgens liessen die Erscheinungen an Heftigkeit etwas nach. Am 21. XII. 92 liess er sich in die medizinische Klinik aufnehmen. Er musste jedes Mal sich erbrechen, wenn er Milch zu sich nahm. Am Tage vor der Erkrankung hatte Patient Würste und Schweinsbraten gegessen und Bier getrunken; am 20. XII. früh dieselbe Nahrung. Mehr lässt sich zur Zeit nicht eruieren.

Status præsens: 21. XII. 92.

Grosser, kräftig gebauter Mann mit gut entwickelter Muskulatur, geringem Panniculus adiposus. Hautfarbe blass, etwas erdfahl, desgleichen Gesichtsfarbe, Wangen und Augenhöhlen eingesunken, wohl infolge dessen die oberen Augenlider etwas herabhängend, keine eigentliche Ptosis, Bewegungen der Bulbi frei. Pupillen eng (ca. 2 *mm*), beiderseits gleich, erweitern sich nicht bei Beschattung, auch keine stärkere Verengerung bei Belichtung, wohl aber bei Accommodation in die Nähe.

Zunge feucht, stark weissgrau belegt, Rachenorgane normal, keine Innervationsstörungen im Gesichte.

Klebriger Schweiss auf der Stirn.

Patient antwortet auf Fragen, die an ihn gerichtet werden, meist mit völlig aphonischer Stimme, zuweilen jedoch spricht er einzelne Wörter fast schreiend, heiser und mit theatralischer Betonung aus. Zugleich fällt dann stets ein starkes Mienenspiel auf. Starke Cyanose der Lippen, Nase und Ohren kalt.

Das Sensorium ist vollständig frei; wenigstens giebt Patient auf Fragen stets entsprechende Antwort. Doch besteht eine eigenthümliche Apathie und vielleicht eine durch seinen Charakter bedingte Unzugänglichkeit, so dass es schwer wird, sich mit ihm zu verständigen.

Körpertemperatur normal.

Thorax gut gebaut. Athmung etwas forciert, frequent ca. 30 in der Minute, etwas oberflächlich. Vom Spitzenstoss nichts zu sehen oder zu fühlen.

Herzdämpfung: Linker Sternalrand, oberer Rand der IV., Mamillarlinie.

Rechts vorn lauter Lungenschall bis zum unteren Rand der VI. Rippe. Hinten beiderseits bis zum Proc. spin. X. Ueberall lautes reines Vesikulärathmen. Herztöne leise, jedoch an Basis und Spitze vollkommen rein.

Leber und Milz weder palpatorisch noch perkutorisch vergrössert.

Abdomen eingezogen. Bei Palpation offenbar das Epigastrium druckempfindlich.

Patient spannt das Abdomen, sobald man versucht zu palpieren, oft treten dabei klonische Zuckungen in den beiden Mm. recti abdominis auf.

Auch wenn man nicht gerade das Abdomen palpiert, sondern sonst am Körper des Patienten sensible Reize ausführt, treten diese an hysterische Convulsionen der Rumpfmuskulatur sehr stark erinnernden Convulsionen der Bauchmuskeln mehrfach auf.

Patellarsehnenreflexe erhalten, rechts etwas verstärkt; keine besondere Steifigkeit der Muskeln der

Extremitäten. Keine spontanen oder bei Druck auftretenden Schmerzen in den Waden.

Patient bekommt zeitweise Aufstossen, er erbricht dann auch etwas dünnflüssige, gallig gefärbte Massen, welche sauer reagieren, jedoch keine Salzsäure enthalten.

Stuhlgang ist hier noch nicht aufgetreten, desgleichen noch kein Urin.

Die Bruchpforten frei.

Ordination: Tit. Opii 10 Tropfen; Eispillen.

22. XII.

Patient hat Nachts mehrfach erbrochen und zwar stärker gallig gefärbte, wässerige Flüssigkeit; in derselben Fettkügelchen (er hat Milch genossen); schwach sauere Reaktion. Wenig Bakterien, keine Salzsäure.

Er hat in der Nacht, da er dies erbrach, kleine Morphiumdosen subcutan erhalten.

Heute früh 7 Uhr Temperatur 39°, jetzt nur 36,5°.

Abdomen nicht empfindlich, kein Tumor zu fühlen.

Patient hat noch keinen Tropfen Urin gelassen, auch in der Blase kein solcher vorhanden.

Kein Stuhlgang bis jetzt.

Den ganzen Tag hat Patient weder Stuhlgang gehabt noch Urin gelassen. Das Abdomen ist noch stärker eingesunken. Die Untersuchung per rectum ergiebt nichts Besonderes, scheint dem Kranken viel Schmerzen zu machen. An dem Finger bleiben vollständig ungefärbte, breiige Kothmassen hängen. Das Erbrochene ist stark gallig gefärbt.

Athmung unregelmässig, mitunter aussetzend, Puls schwach, Frequenz 148.

23. XII. Patient starb noch gestern Abend an Collaps, nachdem noch jeder Versuch, ihm Nahrung beizubringen, gescheitert war, da er sofort erbrach. Auch Darmeingiessungen zu machen gelang nicht mehr.

Sektionsprotokoll. (Dr. Aschoff.)

23. XII. 92. Sehr kräftiger Mann, starke Cyanose, Leichenstarre.

Schädeldach nicht besonders dick, doch ziemlich viel Diploë.

Venen der Pia an der Convexität sehr stark mit schwarzem Blut gefüllt, auch Gefässe an der Basis sehr stark gefüllt.

Nichts von Thromben oder Blutungen.

In den Arterien der Hirnbasis dunkles geronnenes Blut.

Leichte Verdickung der Pia in der Fossa Sylvii und an der Convexität.

Ziemlich viel Blutpunkte im Gehirn.

Muskulatur trocken, hart und sehr roth.

Das Netz bedeckt die Därme, die Serosa derselben runzlig, klebrig. In der Bauchhöhle nicht ein Tropfen Flüssigkeit.

Die Lungen lagern bis zur Mittellinie, rechts verwachsen.

Im Herzbeutel klare, helle Flüssigkeit, etwa 10 *cc.* Herz gross. Auf der hinteren Fläche zahlreiche, subperikardiale, stecknadelkopfgrosse Ekchymosen.

Das Blut ziemlich flüssig. Im rechten Ventrikel Speckhaut. Nichts von Herden im Herzfleisch.

Milz auf der Oberfläche sehr stark gerunzelt, schlaff, blutreich.

Ureter nicht dilatiert, an der Nebenniere nichts Auffälliges.

Linke Niere gross, morsch; Rindensubstanz schwillt über die Marksubstanz etwas vor.

In der Vena cava flüssiges Blut.

Im stark zusammengezogenen Magen ganz dünne, stark gelb gefärbte Flüssigkeit, zahlreiche Hæmorrhagieen, im Duodenum mehr schleimiger Inhalt. Aus der Papille entleert sich dunkel gefärbte, flüssige Galle. Keine Steine. Inhalt des Dickdarms ziemlich farblos, sehr gering, von steifer Consistenz.

Wenn wir diesen pathologisch-anatomischen Befund berücksichtigen, so lässt sich absolut kein Anhaltspunkt finden für eine Erkrankung, die sich in irgend einem Organ lokalisiert hätte; nicht ganz auszuschliessen ist eine Intoxikation; es ist ja bekannt, dass Vergiftungen häufig Symptome veranlassen, wie wir sie im vorliegenden Fall gesehen, und den verhängnissvollen Verlauf nehmen, wie dies hier geschehen ist. Aber es liegt durchaus nichts vor, was irgendwie dieser Vermuthung festen Grund und Boden verschaffen könnte. Es lag daher gewiss nicht allzufern der Gedanke an eine Allgemeininfektion, verursacht durch das Bacterium coli, und ich glaube diese Meinung durch zahlreiche Thierversuche, die ich gemacht und von denen ich die wichtigsten anführe, bekräftigen zu können.

Wie ich bereits hervorgehoben, erhielt ich das Bacterium coli in Reinkultur aus der Darmflüssigkeit und aus dem Mageninhalt. Die Fälle, in denen das Bacterium coli direkt in Reinkultur gewonnen wurde, sind nicht zahlreich, es dürfte mithin dieser Fall

auch nach dieser Richtung hin von Interesse sein.

Ich benutzte hier zunächst die Methode der intravenösen Applikation der Mikroorganismen bei grösseren Thieren, bei Kaninchen und begann mit der Anwendung beträchtlicher Dosen. Ich spritzte einem Kaninchen, das ein Gewicht von 1300 *g* hatte, 2 *ccm* einer Pravaz'schen Spritze in die Vena marginalis ein, dasselbe wurde Vormittags um 11½ Uhr geimpft, bereits Nachmittags um 2½ Uhr wurde es im Stalle todt aufgefunden. Ein zweites Thier, welches 1500 *g* wog, bekam eine geringere Dosis, 1½ *cbcm* derselben eintägigen Bouillonkultur, dasselbe starb am Tage nach der Inoculation; ein drittes Kaninchen, 1400 *g* schwer, bei Injektion von 1 *cbcm*, am dritten Tage, ein viertes Thier, welches ½ *cbcm* erhielt, ging am fünften Tage nach der Impfung zu Grunde. Bei der sofort nach eingetretenem Tode vorgenommenen Sektion zeigten sich keine besonderen Darmerscheinungen, ferner keine Embolieen in den Lungenarterien; dagegen fand sich in Blutpräparaten reichlich das Bacterium coli, es wuchs auch in Reinkultur auf Kulturen, die aus dem Herzblute und dem Darminhalte angelegt waren. Bei einem Kaninchen war die Milz stark vergrössert, auch peritonitische Beläge auf der Leber und der Milz waren zu sehen.

Aus diesen Versuchen erkennen wir schon zur Genüge die ausserordentlich starke Virulenz des Bacterium coli bei diesem Falle; noch klarer aber tritt sie uns entgegen bei Einführung der Mikrobien in die Peritonealhöhle. Ich verwandte zu diesem Zwecke Meerschweinchen.

Ich injicierte einem Meerschweinchen von 500 *g* Gewicht 5 Theilstriche Morgens früh, des Abends war das Thier bereits todt; ein anderes Meerschweinchen, welches 350 *g* wog, erhielt 4 Theilstriche am Abend, am anderen Morgen war es ebenfalls todt; einem dritten gab ich nicht ganz 4 Theilstriche, etwa 0,38 *ccm* einer Pravaz'schen Spritze, einem vierten Thiere von 400 *g* Gewicht 3½ Theilstriche; beide Thiere starben am Tage nach der Impfung. Die Kulturen, die hier gebraucht wurden, waren bei dem ersten, zweiten und vierten Meerschweinchen eintägige Bouillonkulturen, bei dem dritten Thiere wurde eine fünftägige Bouillonkultur benutzt. Endlich wurden noch zwei Meerschweinchen von 500 und 600 *g* 2 Theilstriche einer eintägigen Bouillonkultur intraperitoneal appliciert; auch hier trat der Tod schon am folgenden Tage ein, etwa 14 Stunden nach der Injektion. Für weisse Mäuse verhielt sich das Bacterium coli äusserst pathogen; die Thiere gingen, wenn sie kleine Dosen subcutan empfingen, schon in etwa vier Stunden zu Grunde. Die anatomischen Veränderungen bei der Sektion der Meerschweinchen bezogen sich fast einzig und allein auf den Darm. Die Därme waren stark aufgetrieben, mit einer theils blutigen, theils rein braun gefärbten Flüssigkeit gefüllt; die Serosa war intensiv hæmorrhagisch, die Schleimhaut stark geröthet, die Follikel geschwollen. In der Bauchhöhle ziemlich klare, mit einigen Flocken durchsetzte Flüssigkeit; auf der Leber starke, fibrinöse Beläge, desgleichen auf der Milz, letztere meist vergrössert.

Wenn wir jetzt am Ende unserer Versuchsreihe

angelangt die einzelnen Versuche uns noch einmal vergegenwärtigen und uns die Frage vorlegen, welche Schlussfolgerungen aus denselben zu ziehen wir berechtigt sind, so lautet die Antwort:

Alle die angestellten Experimente sprechen auf das Bestimmteste dafür, dass das Bacterium coli commune zu den virulentesten Bakterienarten zu rechnen ist, sie zeigen uns vor Allem, dass diese Eigenschaft der Virulenz ausserordentlichem Wechsel unterworfen ist, ausserordentlichen Schwankungen unterliegt und abhängig ist von dem Standort und der Herkunft des Mikroorganismus. Wenn wir sehen, wie das aus normalen Fæces gezüchtete Bacterium coli so unschuldig ist, dass man 1 *cbcm* Bouillon resp. 10 Oesen einer Agarkultur braucht, um intraperitoneal Meerschweinchen, intravenös Kaninchen zu tödten, wie dieses Verhalten sich schon bei den durch Ricinusöl herbeigeführten Diarrhöen in geringem Grade ändert, wie dann das Bacterium seine Unschuld bei pneumonischen Stühlen, bei Diarrhöen nach Morbus maculosus Werlhofii allmählich einbüsst, wie das Mikrobion endlich bei Dysenteria chronica, bei Typhus, bei Cholera nostras eine immer entschiedenere verderbliche Wirksamkeit entfaltet, so ganz besonders bei dem letzten Fall, wo 4—5 Tropfen einer eintägigen Bouillonkultur genügten, um die Thiere einem sicheren Tode entgegenzuführen, ist dann nicht die Anschauung gerechtfertigt, dass die Virulenz dieses Lebewesens ausserordentlich dem Wechsel unterthan ist? Diese Virulenz ist das wandelbarste Stück des Bildes, unter dem die Mikroorganismen in die Erscheinung treten, und sie steht in innigster Beziehung

zu dem Orte der Herkunft des Mikrobions, zu seinem Standort.

Von wesentlichem Einflusse auf die Gutartigkeit oder Bösartigkeit eines Mikrobions ist die Resistenzfähigkeit des Organismus. In einem gar nicht afficierten Darme lebt das Bacterium coli commune als vollkommen harmloser Parasit, es spielt dort eine ganz unschuldige Rolle; wie ganz anders das Bild, wenn der Darm schweren Insulten ausgesetzt war, wenn sich irgendwo im Verlaufe des Digestionstractus ein Locus minoris resistentiæ gebildet hat, wenn hierdurch dann die normalen, die physiologischen Prozesse, die sich sonst im Darme abspielen, eine Hemmung erfahren haben! Dies zeigt sich auf das Schönste bei dem Fall von Dysenteria chronica; es darf gar nicht wunderbar erscheinen, dass das Mikrobion sich hier als so pathogen erwies; aus der Krankengeschichte geht ja schon zur Genüge die Schwere der Darmaffektion hervor. Das Gesagte trifft auch bei den anderen Fällen zu; immer steht das schwere Ergriffensein des betreffenden Krankheitsortes im Vordergrunde der Erscheinungen und ist von schwerwiegender Bedeutung für die Virulenz unseres Bacteriums.

Von höchster Wichtigkeit ist nun der Umstand, dass das Mikrobion nicht leicht die Eigenschaften, die es besitzt oder einmal erworben hat, ändert. Der Staphylococcus, der von leichten cutanen Eiterungen stammt, bleibt so lange gutartig, bis sich ihm neue Lebensbedingungen bieten, bis er einen neuen fruchtbaren Nährboden findet. Gerade so verhält es sich mit dem Bacterium coli, dasselbe

ist nicht virulent unter normalen Verhältnissen, dagegen in hohem Grade, wenn die Bedingungen, unter denen es früher ein so ruhiges Dasein geführt hat, aufgehoben sind, wenn der Nährboden, der vorher ungünstig war, sich geändert hat.

Alle diese Verhältnisse erklären uns auch auf das Präciseste, warum einmal ein pyogenes Mikrobion so ganz ungefährliche Eiterungen, das andere Mal dasselbe Mikrobion die schwersten Erscheinungen im Gefolge hat. E. Levy und Limbourg konnten bei Gelegenheit ihrer Arbeit über sympathische Ophthalmie, je nachdem sie den Staphylococcus eines unschuldigen Abszesses oder den einer acuten Osteomyelitis bei den intraoculären Inoculationen anwandten, mit derselben Mikrobenart die leichtesten bis zu den schwersten Entzündungsformen erzeugen: von der plastischen Iritis an bis zu der schwersten Panophthalmitis, bis zur Phlegmone der Orbita, die zur Pyæmie führte. Wenn E. Levy intraperitoneale Applikation benutzte, so wurden Staphylococcen eines Furunkels gut ertragen, während andere Thiere mit Staphylococcen geimpft, die von einer schweren Pyæmie herstammten, an eitriger Peritonitis zu Grunde gingen.

Eine ganz frappante Aehnlichkeit mit diesem Verhalten konstatieren wir auch bei dem Bacterium coli. Wenn dasselbe aus normalen Fæces und aus künstlichen Diarrhöen gezüchtet wurde, so entfaltete es bei den Thieren keine oder nur ganz schwache reaktive Prozesse, wie schnell änderten sich aber die Eigenschaften des Mikrobions, wie schnell verlor es seine Gutartigkeit, als ich Thieren Bakterien

inoculierte, die aus den Diarrhöen bei Pneumonie, bei Morbus maculosus, insbesondere bei Typhus, Dysenterie, Cholera nostras kultiviert waren! Hier stieg die Virulenz staffelförmig an, hier traten uns die sofortige Reaktion des Organismus, die Darmveränderungen, die peritonitischen Erscheinungen, die sich so rasch entwickelten, entgegen.

Die Verschiedenartigkeit des Verhaltens der Virulenz könnte vielleicht den Gedanken erwecken, dass man nicht immer ein und dasselbe Bacterium coli vor sich habe, sondern möglicherweise eine Varietät, aber es ist durchaus ungerechtfertigt, einer derartigen Vermuthung den leisesten Ausdruck zu verleihen; die Differenzen in der Virulenz dürfen uns eben nicht als Handhabe dienen, um Bakterien, die sonst völlig identisch sind, zu trennen. Das Bacterium coli, welches ich aus normalen Fæces gezüchtet habe, verhält sich in Bezug auf seine Virulenz zu dem aus künstlichen Diarrhöen gewonnenen und zu den aus den schweren Fällen gezüchteten Bakterien wie abgeschwächte Milzbrandbacillen zu den voll virulenten Milzbrandbacillen.

Der Virulenzgrad des Bacterium coli beeinflusst auch die Prognose des Prozesses, dessen Ursache in einem Mikroorganismus zu suchen ist, im höchsten Grade; es ist demnach aus dem Gesagten der Schluss zu ziehen, dass es zur Stellung derselben unbedingt nöthig ist, den Virulenzgrad des betreffenden Mikroorganismus kennen zu lernen. Die Kenntniss des morphologischen Verhaltens ist nicht so wichtig, sie ist mehr von sekundärer Bedeutung. Die Kennt-

niss der Virulenz gibt uns allein den Schlüssel zur genauen Erforschung der pathogenen Wirkung des Mikrobions; die Feststellung der morphologischen Merkmale wirkt ergänzend und kleidet das Ganze in einen abgeschlossenen Rahmen.

Litteratur-Angabe.

1. Escherich: Die Darmbakterien des Säuglings und ihre Beziehungen zur Physiologie der Verdauung. Stuttgart 1886.
2. Vignal: Recherches sur les microorganismes de la bouche. Arch. de phys. norm. et path. 3e série. Tome VIII. 1886 und Recherches sur les microorganismes des matières fécales. Ibidem. Tome X. 1887.
3. Laruelle: Etude bactériologique sur les péritonites par perforation. La Cellule. Tome V. Fasc. 1. 1889.
4. Roux und Rodet: Soc. des sciences médicales de Lyon 1889.
5. A. Fraenkel: Wiener klin. Wochenschr. 1891.
6. Tavel: Correspondenzblatt f. Schweizer Aerzte 1889.
7. Gilbert und Girode: Contribution à l'étude bactériologique des voies biliaires. Bulletin soc. de Biologie. 27. Déc. 1890.
8. Charrin und Roger: Angiocholites microbiennes expérimentales. Ibidem. 21. Fév. 1891.
9. Naunyn: Verhandl. des naturw.-medicin. Vereins in Strassburg. Deutsche med. Wochenschrift 1891. Vergleiche auch: Klinik der Cholelithiasis, Leipzig 1892.
10. E. Levy: Ueber die Mikroorganismen der Eiterung. Ihre Spezificität, Virulenz, ihre diagnostische und prognostische Bedeutung. Leipzig 1891.
11. Wyss: Bact. col. comm. als pathogen. Mikroorganimus für den Menschen. Verhandlungen der Gesellschaft für Kinderheilkunde. VII. Bd. S. 148.

12. Albarran und Hallé: Bulletin de l'académie de médecine. 1888, p. 310.

13. Reblaub: Les cystites non tuberculeuses chez la femme. Thèse Paris 1892.

14. M. B. Schmidt und L. Aschoff: Die Pyelonephritis. Jena 1893.

15. Limbourg und Levy: Unters. über sympath. Ophthalmie. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer Herrn Geheimrath Professor Dr. Naunyn meinen verbindlichsten Dank dafür auszusprechen, dass er mir Mittel und Räume seines Laboratoriums gütigst zur Verfügung stellte.

Zu ganz besonderem Danke fühle ich mich meinem hochverehrten Lehrer Herrn Privatdocent Dr. E. Levy verpflichtet für die Anregung zu dieser Arbeit und für die gütige Unterstützung, die er mir zu Theil werden liess.